

**Palabras clave**

Detección de la enfermedad renal crónica, índice de filtración glomerular, filtrado glomerular estimado, relación albumina/creatinina urinaria, microalbuminuria.

**Abreviaturas utilizadas**

**ERC:** enfermedad renal crónica  
**HTA:** hipertensión arterial  
**IFGe:** índice de filtrado glomerular estimado

**Síntesis Inicial**

La detección de la enfermedad renal crónica es muy importante en las consultas iniciales del paciente hipertenso. La prevalencia de enfermedad renal crónica entre los hipertensos alcanza el 20%.

La búsqueda del daño renal entre los hipertensos se debe realizar utilizando de manera sistemática el pedido conjunto de creatinina en suero y la pérdida de proteínas por orina. A partir de la creatinina es conveniente hacer una estimación del índice de filtración glomerular para mejorar su sensibilidad.

El hipertenso con enfermedad renal crónica es un paciente de alto riesgo y la morbimortalidad de origen cardiovascular, aumenta dramáticamente. Los pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica tienen una muy elevada prevalencia de hipertensión resistente o de difícil control.

La disminución de la pérdida proteica constituye el principal objetivo del tratamiento antihipertensivo.

**INTRODUCCIÓN**

Cuando vemos en consulta pacientes con HTA confirmada, según pautas que se han comentado en otros capítulos, correspondería conocer cuáles son las causas de su HTA. Esto no es simplemente por curiosidad sino porque seguramente estos datos nos permitirán tomar decisiones mejor fundamentadas que impliquen un beneficio para los pacientes.

Dentro de los estudios es relevante conocer si existe o no daño de órgano blanco, esta información nos posibilitará no solamente estimar mejor el pronóstico, sino también adecuar la estrategia y/o objetivos terapéuticos de acuerdo a la categoría de riesgo en la que se ubiquen los pacientes. Conocer el compromiso renal es de fundamental importancia en los pacientes hipertensos, ya que los riñones, junto con las arterias, el miocardio y el cerebro, constituyen los principales órganos en los que la HTA impacta y deteriora.

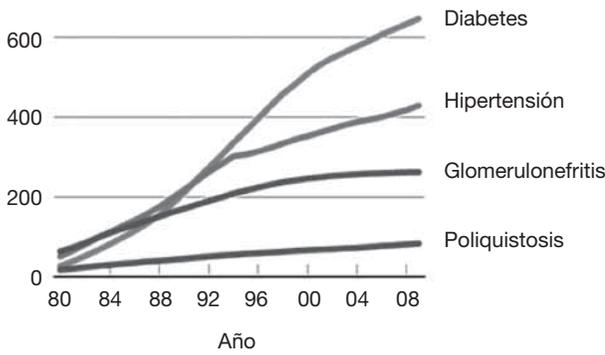
Si cambiamos el lugar del que miramos la situación y lo vemos desde el lado de la enfermedad renal, se sabe que más del 10% de la población adulta presenta algún grado de pérdida de la función y/o marcadores de daño renal, según

distintos estudios epidemiológicos incluyendo alguna información local<sup>1,2</sup> a pesar de que la mayoría de ellos lo desconoce. Sabemos además que existen poblaciones que tienen mayor riesgo de padecer o desarrollar ERC, dentro de ellas debemos incluir a los pacientes hipertensos, ya que como se dijo previamente la prevalencia de ERC en este grupo de pacientes alcanza al 20%. Es así que junto con la diabetes, ambas estrechamente vinculadas al desarrollo de enfermedad vascular, son las dos principales causantes de daño renal progresivo que puede llegar a necesidad de diálisis y trasplante.<sup>3</sup>

La fig. 91-1 muestra claramente este hecho, y el crecimiento que la HTA ha tenido como causa de ingreso a diálisis en EEUU<sup>3</sup> durante los últimos 30 años.

**PREVALENCIA DE HTA EN LA ERC**

En términos epidemiológicos la prevalencia de HTA asociada a enfermedad renal, depende en gran medida de la definición de ERC utilizada. Es así que si utilizamos la clasificación clásica, en 5 estadios evolutivos, propuesta por la *K/DOQI*

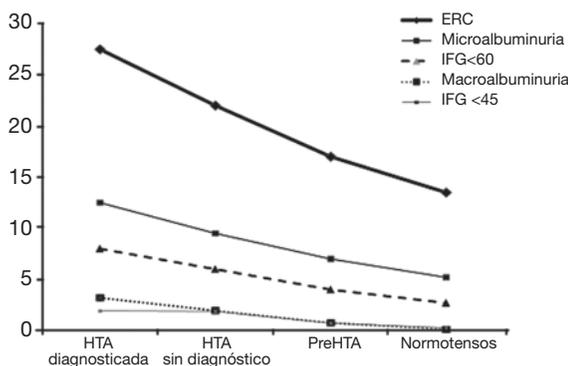


**Figura 91-1.** Evolución de la tasa de prevalencia de pacientes en diálisis por millón de habitantes y por principales enfermedades en EEUU.

(*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)<sup>5</sup> y ampliamente utilizada durante los últimos 10 años, se observa que la prevalencia de ERC, en alguno de sus estadios (considerando IFGe <60 ml/min más albuminuria), es entre los hipertensos conocidos del 27,4%, mientras que en los hipertensos no conocidos previamente es el 22%, siendo del 17,3% entre los pre hipertensos,<sup>6</sup> mientras que entre los individuos normotensos es del 13,4%. Independientemente de la categoría de presión, el desconocimiento de la enfermedad renal entre los pacientes es muy significativo, ya que menos del 10% de los pacientes que tenían ERC eran conscientes de ello. Estos hechos le otorgan a la búsqueda o rastillaje de la ERC dentro de los hipertensos una importancia enorme, ya que se encuentran en alta probabilidad de padecerla, siendo que 1 de cada 4 pacientes la presenta. Si consideramos los estadios 3, 4 y 5 de la ERC, o sea a partir que el filtrado glomerular estimado cae de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la prevalencia de ERC es de alrededor de la mitad para cualquiera de los grupos que consideremos como se ve en la fig. 91-2.<sup>7</sup>

### Prevalencia de HTA resistente en pacientes con ERC

Los hipertensos con ERC tienen una elevada prevalencia de HTA de difícil manejo e HTA resistente. La prevalencia de HTA resistente que entre la población general ronda el 10%,



**Figura 91-2.** Prevalencia de ERC según nivel de presión arterial. IFGe: Índice de Filtrado Glomerular estimado: en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

entre los pacientes con ERC supera el 35% de los casos. Desde el punto de vista del diagnostico es importante tener en cuenta que entre los factores favorecedores de la HTA resistente en estos pacientes están, además del menor filtrado glomerular, el hecho que el paciente sea diabético y también la presencia y magnitud de la perdida proteica urinaria.

### IMPLICANCIA ACTUAL DE LA MICROALBUMINURIA O RELACIÓN ALBUMINA/CREATININA ALTERADA EN LA HTA

La microalbuminuria es un aceptado marcador de lesión endotelial, pero su importancia como indicador de daño estructural renal permanece muy discutida.<sup>7,8</sup>

En la actualidad, en lugar de microalbuminuria, se recomienda denominar alteración en la relación albumina/creatinina urinaria a la perdida urinaria de pequeñas cantidades de albúmina, debido a que su valoración se realiza en orinas al acecho, preferentemente en la primera micción matinal, mediante la utilización del índice entre albúmina y creatinina medidas en la orina, con lo cual se evita las molestas y erróneas recolecciones de orina de 24 horas. Los valores del índice alterado de pérdida proteica se ven en la tabla 91-1.

Se consideran valores anormales de este índice, por encima de 20 mg/g en el hombre y de 30 mg/g de creatinina en la mujer. Esta anomalía es mucho más prevalente entre los hipertensos (10 a 20 %) que en los normotensos (4 a 6%) según los distintos reportes. Sin embargo, el comportamiento de la alteración del índice albúmina/creatinina resultante del tratamiento antihipertensivo no sigue patrones uniformes en relación a marcar mejoría o empeoramiento cuando la concentración urinaria de albumina baja o sube respectivamente. Tomando como ejemplo de este hecho, y más allá de múltiples criticas que el análisis de los datos renales del estudio *ACCOMPLISH (Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension)* pueda recibir, el grupo de pacientes que recibió tratamiento diurético junto con el bloqueo del sistema renina angiotensina tuvo una reducción del índice albúmina/creatinina, sin embargo esto no se vio acompañado de un menor número de eventos renales, sino que tuvieron una tendencia a aumentar; mientras que en el grupo de pacientes que recibieron amlodipina como asociación al inhibidor de enzima convertidora tuvo comparativamente menos eventos renales, mientras que el índice albúmina/creatinina subió.<sup>9</sup> Existen otras informaciones contradictorias con respecto al comportamiento de la microalbuminuria en relación a eventos renales.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, y si bien hay bastante evidencia que los niveles crecientes de relación albúmina/creatinina significan riesgo cardiovascular y renal también creciente, los resultados no son convincentes para recomendar a la utilización de la mejoría del índice albúmina/creatinina alterado como un objetivo terapéutico a lograr con el tratamiento, por lo menos para pérdidas proteicas uri-

Tabla 91-1 Clasificación de las anomalías de la excreción urinaria de albúmina

| Estadio          | Orina de 24 h (mg/24h) | Horaria ( $\mu$ g/min)* | Muestra aislada (mg/g Cr*) Hombres     | Muestra aislada (mg/g Cr*) Mujeres     |
|------------------|------------------------|-------------------------|--|--|
| Normal           | <30                    | <20                     | Normal <10<br>NA <sup>f</sup> 10 a <20 | Normal <15<br>NA <sup>f</sup> 15 a <30 |
| Microalbuminuria | 30-299                 | 20-199                  | 20-199                                 | 30-299                                 |
| Macroalbuminuria | $\geq$ 300             | $\geq$ 200              | $\geq$ 200                             | $\geq$ 200                             |

# Para convertir la relación albúmina/creatinina de mg/g a mg/mmol de creatinina debemos multiplicar por 0.113

**El índice albúmina/creatinina urinaria se considera alterado cuando:**

- Dos de tres muestras, tomadas en período de 3 meses, deben estar dentro de los rangos para considerar al paciente en ese estadio.
- Descartar: ejercicio en las 24 h previas, fiebre, infección, insuficiencia cardíaca, marcada hiperglucemia e hipertensión arterial, piuria y/o hematuria

\*Horaria: Recolección Parcial

NA<sup>f</sup>= normal alto

narias dentro del rango de microalbuminuria y mediante la utilización de drogas antihipertensivas.

## ¿COMO SE HACE LA DETECCIÓN DE LA ERC EN HIPERTENSOS?

La búsqueda de la ERC entre los pacientes hipertensos se hace de manera muy simple, económica y al acceso de cualquier estructura sanitaria existente. Este último hecho es de suma importancia teniendo en cuenta que quienes tienen la responsabilidad inicial de buscar la afectación renal son los médicos de atención primaria, en cualquiera de los centros públicos o privados de baja complejidad, o en su consultorio que son los lugares donde asiste el paciente inicialmente. Dicho de otra manera, buscar la ERC entre los hipertensos, u otra población de riesgo, es responsabilidad de la atención primaria de la salud.

La detección de la ERC se hace mediante dos determinaciones de laboratorio de rutina. Estos estudios se realizan para buscar: 1) alteraciones de la función renal, evaluando niveles de creatinina en sangre, y 2) lesión de la estructura del riñón, que se buscan en un análisis simple de orina o con una tira reactiva tipo Multistix, para detectar pérdida de albúmina por orina. Si ambas evaluaciones son normales podríamos casi descartar que el paciente tenga daño renal, o por lo menos que sea progresivo o pueda tener implicancia para la salud futura del paciente.

En algunas circunstancias especiales una ecografía renal podría completar la búsqueda. Si el paciente es diabético y su análisis simple de orina es normal, está indicado buscar pérdidas proteicas pequeñas mediante la alteración albúmina/creatinina urinaria que puede hacerse también con tira reactiva. En los pacientes hipertensos que son diabéticos, la presencia de microalbuminuria, parece tener implicancia sobre la progresión de la enfermedad renal de utilidad clínica, y su retroceso puede ser un indicador adecuado del buen control metabólico y de la presión arterial.

## Valoración de la función renal:

Decíamos previamente que la evaluación de la función del riñón se realiza mediante la medición de la creatinina sérica.

Existen otras maneras de evaluar la función renal, que son más precisas, como el aclaramiento de inulina, o el uso de radioisótopos como el yodo talamato, pero, por costo y complejidad, no aplicables en el uso clínico. La medición del aclaramiento de creatinina es muy útil clínicamente para evaluar la función del riñón, pero requiere recolecciones de 24 horas de orina y esto le da dificultad y mucho error, ya que es muy frecuente perder parte de la muestra, por lo cual actualmente se desaconseja su uso para detección, salvo en situaciones particulares. Finalmente, durante mucho tiempo se ha usado y se sigue usando la urea. Aun más, en Argentina por cada pedido de laboratorio de creatinina se piden 4 de urea. Si bien la urea tiene cierto grado de correlación con la función del riñón, está influenciada por múltiples factores, como ingesta proteica, estado de hidratación, función hepática, estado metabólico y otros, que determina que su utilidad clínica sea casi nula, en la búsqueda de enfermedad renal. No debe incluirse la urea en la rutina de laboratorio del paciente hipertenso.

Los niveles séricos de creatinina C han demostrado ser una promesa como marcador precoz de pérdida de la función renal asociada a la HTA y pueden reflejar con precisión el IFGe en diversas poblaciones. De todas maneras su elevado costo y su escasa ventaja, comparativo con la creatinina, ha limitado por ahora su uso clínico.

Es entonces que la insuficiencia renal asociada a la HTA se diagnostica principalmente por el aumento de la creatinina sérica. Sin embargo, el aumento persistente en los niveles de creatinina solo refleja un sustancial daño del parénquima renal. Es decir que cuando la creatinina sérica aumenta es porque el daño renal está avanzado y se ha perdido alrededor de la mitad del parénquima funcional y quizás también la posibilidad de haber actuado más tempranamente y retardado o atenuado el deterioro de la función. Asimismo, si el objetivo es diagnosticar insuficiencia renal crónica, IFG < a 60

ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y esperamos que la creatinina sea un buen indicador de ello, resultaría que más de la cuarta parte de los pacientes que tienen un IFGe por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no podrían ser identificados porque sus creatininas estarían dentro de un rango normal (<1,4 mg% para hombres y <1,2 mg% para mujeres). Esto pone en evidencia la escasa sensibilidad que tiene la creatinina sérica para la detección de insuficiencia renal, salvo cuando está muy avanzada. Esto es consecuencia de que la creatinina varía con la edad, el género, la masa muscular y la dieta.

Teniendo en cuenta este inconveniente, es que en la actualidad se recomienda buscar la ERC en las poblaciones en riesgo, de una manera más precisa mediante el uso de formulas de estimación del filtrado glomerular. Esto se hace a partir de la medición de la creatinina sérica junto con otros datos de los pacientes. Existen varias formulas que han sido propuestas para estimar la función renal. En nuestro país, luego de un consenso entre la Sociedad Argentina de Nefrología y entidades bioquímicas como la Asociación Bioquímica Argentina, la Fundación Bioquímica Argentina y la *CUBRA (Confederación Unificada Bioquímica de la Republica Argentina)*, se ha acordado que la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) de cuatro componentes, es la más adecuada para ser utilizada.<sup>10</sup> Esta toma de posición sugiere, que cada vez que se pida una creatinina sérica, además de informar el resultado de la misma, los laboratorios debieran informar el IFGe. El mismo se obtiene por un polinomio que considera como factor medido la creatinina, pero que incluye la edad del paciente y el género. Si el resultado es una cifra más alta de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, deberá informarse como > de 60, mientras que si la cifra es más baja deberá informarse el IFGe con el número que resulte del cálculo. Los datos superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se informan de esta manera, porque el error es alto cuando la función renal se acerca a la normalidad, y en esas condiciones la utilización de la formula subestima la función renal.

Resumiendo: según este documento, y la posición de varias sociedades de nefrología internacionales, se recomienda esta estrategia de detección de la enfermedad renal ya que es muy útil especialmente en poblaciones en riesgo, como son los hipertensos, para la búsqueda de pérdida de función renal.

## Valoración de la albuminuria

Si bien con el análisis de IFGe podemos saber si el paciente tiene insuficiencia renal y valorar la magnitud de la misma, esta información poco nos dice sobre cuál es el pronóstico y la posibilidad de progresión y/o complicaciones que la ERC tiene. Para conocer esta información esencial hace falta un marcador de daño de la estructura renal. Dijimos previamente que la microalbuminuria, como manifestación de lesión estructural del riñón, genera opiniones contradictorias, por el contrario, la pérdida de proteínas en el rango de macroalbuminuria, es aceptada como una buena manera de evaluar el verdadero daño del parénquima renal, teniendo suma utilidad clínica como marcador pronóstico de progre-

sión de la ERC, y su reducción es un objetivo terapéutico en el tratamiento de la ERC.

Se conoce desde hace muchos años que la magnitud de la proteinuria es un claro indicador de la velocidad de pérdida de función renal, asimismo se ha publicado reiteradamente su poder predictivo de eventos cardiovasculares, tanto coronarios como cerebrovasculares.<sup>11</sup>

En el último tiempo ha ido adquiriendo cada vez más sustento evaluar de manera conjunta la pérdida de albumina urinaria junto con el IFGe, dado que se ha reconocido que juntos tienen un poderoso poder predictivo tanto de la magnitud de la lesión renal como también de su progresión.<sup>12</sup> La curva ROC proveniente de estos dos datos juntos muestra una alta sensibilidad y especificidad, que no puede ser mejorada sustancialmente cuando se agrega otros datos clínicos relevantes.

Esta capacidad predictiva incluye, a las valoraciones simple y económica de la pérdida proteica como las realizadas con tira reactiva tipo dipstick.

Este último método ha mostrado que, cualquiera sea el nivel de filtrado glomerular, su positividad en una muestra aislada de orina implica un riesgo entre 10 y 100 veces más elevado de pérdida de función renal que cuando los valores son negativos. Adicionalmente en un metaanálisis, sobre una muestra que supera un millón de casos, ha encontrado que la pérdida proteica evaluada tanto por tira reactiva, como la relación albumina/creatinina urinaria, cuando son usadas junto con el IFGe tienen una relación directa con morbilidad total y cardiovascular en población general.<sup>13</sup>

Inclusive a partir de información proveniente del estudio *AASK (African American study of kidney disease and hypertension)*, se observó que a un descenso adecuado de la presión arterial, solo reducen el riesgo con el tratamiento instituido aquellos en los cuales la proteinuria cae un 20% o más en relación a los valores previos al tratamiento. Estos datos parecen estar confirmando que en pacientes proteinúricos si no existe caída de la pérdida proteica no ocurre una reducción significativa del riesgo a pesar que el objetivo de presión sea logrado.

Tomando en cuenta estos antecedentes recientemente la Sociedad Internacional de Nefrología recomienda utilizar una tabla de riesgo similar a la que se muestra en la tabla 91-2, para la evaluación de la función renal de manera conjunta con la valoración del riesgo de progresión y complicaciones en las poblaciones estudiadas. La tabla, que originalmente es en colores, también ayuda a definir, en aquellos pacientes con alteraciones en los parámetros, cuando es recomendable la consulta con el nefrólogo, ya que esto se define no solamente por la pérdida de función renal sino también por la magnitud de las anomalías de la relación albumina/creatinina urinaria.<sup>14</sup>

Esto implica que si estamos ante un paciente hipertenso que tiene un IFGe de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pero su relación albumina/creatinina urinaria es negativa o cae dentro del rango de microalbuminuria, probablemente la consulta del nefrólogo poco podrá agregarle a la indicación de lograr un adecuado control de la presión arterial, en cambio si el IFGe

Tabla 91-2 ERC: Estadios y Riesgo de Progresión y Complicaciones

| <div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: flex-start;"> <div style="display: flex; align-items: center; margin-bottom: 2px;"> <div style="width: 15px; height: 10px; background-color: #e0e0e0; margin-right: 5px;"></div> Sin ERC         </div> <div style="display: flex; align-items: center; margin-bottom: 2px;"> <div style="width: 15px; height: 10px; background-color: #c0c0c0; margin-right: 5px;"></div> Riesgo Moderado         </div> <div style="display: flex; align-items: center; margin-bottom: 2px;"> <div style="width: 15px; height: 10px; background-color: #a0a0a0; margin-right: 5px;"></div> Riesgo Alto         </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 15px; height: 10px; background-color: #808080; margin-right: 5px;"></div> Riesgo Muy Alto         </div> </div> |             |                   |        | Rangos de Índice Albúmina/Creatinina Urinaria mg/g creat)# |             |        |          |                  |
|--|-------------|-------------------|--------|--|-------------|--------|----------|------------------|
|  |             |                   |        | A1   |             | A2     | A3       |                  |
| Riesgo Compuesto por   |             |                   |        | Optima   | Normal alta | Alta   | Muy alta | Rancho nefrótico |
| ■ Índice de Filtrado lomerular (IFG)   |             |                   |        |  |             |        |          |                  |
| ■ Índice Albúmina/Creatinina Urinaria  |             |                   |        | <10  | 10-29       | 30-299 | 30-1999  | 30-2000          |
| Estadios (E) por IFG<br>Rangos (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )   | E1          | Alto              | >105   |  |             |        |          |                  |
|  |             | Optimo            | 90-104 |  |             |        |          |                  |
|  | E2          | IRC leve          | 60-89  |  |             |        |          |                  |
|  | E3a         | IRC leve-moderada | 45-59  |  |             |        |          |                  |
|  | E3b         | Moderada-severa   | 30-44  |  |             |        |          |                  |
|  | E4          | IRC severa        | 15-29  |  |             |        |          |                  |
| E5   | Falla renal | <15               |        |  |             |        |          |                  |

es >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, aunque sea normal, pero el paciente tiene relación albumina/creatinina en el rango de macroproteinuria, seguramente la interacción con el nefrólogo será de utilidad al logro de los objetivos, de presión arterial y proteinuria y consecuentemente a la evolución clínica. Estos pacientes deben tener una consulta con el nefrólogo quien se ocupara entre otras cosas de hacer una confirmación diagnóstica de la enfermedad y deberá participar de su seguimiento.

## Bibliografía sugerida

- Coresh J, Selvin E, Stevens LA y col. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States JAMA 2007;298:2038-2047
- Inserra F, Cornelio C, Daverio S, Diehl, S, Samarelli N, Díaz A. Frecuencias relativas de diabetes creatininas elevadas y proteinuria en análisis clínicos de Buenos Aires. Nefrología Argentina 2003 1:53 (abstract).
- 2011 USRDS Annual Data Report. Atlas of ESRD. En: [http://www.usrds.org/2011/view/v2\\_01.asp](http://www.usrds.org/2011/view/v2_01.asp). Acceso 5 de setiembre de 2012
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39: S1-S266.
- Crews DC, Plantinga LC, Miller ER 3rd y col; Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. Hypertension 2010; 55:1102-1109.
- Agarwal R. Epidemiology of chronic kidney disease among normotensives: but what is chronic kidney disease? Hypertension 2010;55:1097-1099.
- Glassock RJ. Debate: CON position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? Am J Nephrol 2010;31, 462-465.
- Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Debate: PRO position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? Am J Nephrol 2010; 31: 458-461.
- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir M y col, ACCOMPLISH trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010; 375:1173-1181.
- Alles A, Fraga A, García R y col. Detección de la enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario. Nefrología Argentina 2010, 8: 48-54.
- Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönneama T, Pyörälä K, Laakso M Proteinuria Predicts Stroke and Other Atherosclerotic Vascular Disease Events in Nondiabetic and Non-Insulin-Dependent Diabetic Subjects. Stroke 1996; 27: 2033-2039.
- Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and Albuminuria to Classify CKD Improves Prediction of ESRD. J Am Soc Nephrol 2009 20:1069-1077.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375: 2073-2081.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J y col. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011 80: 17-28.